

急速容量負荷に関する臨床的研究

第II報 甲状腺機能亢進症患者の心機能評価への応用

金沢大学医学部第2内科学講座 (主任: 竹田亮祐教授)

平 井 淳 一

(昭和55年3月10日受付)

本論文の要旨は、第30回日本循環器学会北陸地方会 (1978年2月, 金沢), 第12回東海, 北陸循環ポリグラフィー研究会 (1978年9月, 名古屋), 第20回日本脈管学会総会 (1979年10月, 東京) において発表した。

甲状腺機能亢進症は循環器症状を前面に表わす場合があるが^{1)~8)}, 本症の血行動態上の異常は脈拍数, 1回心拍出量, 心拍出量, 脈圧の増加であり, 末梢血管抵抗の減少, 循環時間の短縮など“高心拍出量状態”⁵⁾⁸⁾によって特徴づけられ, 循環血液量の増加²⁾³⁾を伴っているとされている。この成因については, 古くからカテコラミンを介して心血管系への促進作用⁹⁾¹⁰⁾, または甲状腺ホルモンの直接作用^{11)~13)}によると考えられていたが, 近年, 交感神経系の緊張亢進による直接的効果^{7)13)~18)}が強調されている。しかし, これらの報告の不一致の要因としては, 高心拍出量状態と高心拍不全の血行動態的鑑別が全く示されておらず, これらを混同した症例における各種成績から検討されていることが少なからず影響しているものと思われる。従って, 甲状腺機能亢進症患者の心機能を評価するに際しては, この2つを鑑別することが基本となるべきと考えられる。

本症の高心拍出量状態の持続は, 循環血液量の増加も加わって心拡大をもたらし, 心の肥大拡張, 心不全を惹起するに至ると考えられる⁵⁾⁸⁾。また, 本症の臨床例の集積からは, 心肥大とともに肥大型心筋症の発生も報告されており¹⁹⁾²⁰⁾, 更に, 個体発生時の先天性肥大型心筋症の発症に甲状腺ホルモンの関与も想定されている²⁰⁾。これから, 甲状腺機能亢進症の血行動態の特徴を明らかにし, 高心拍出量状態と高心拍不全の血行動態的相連を検討することは, 広く心筋症の血行動態の

成因の検討にも大きな影響を与えると考えられる。しかしながら, これらの異常, 増悪は連続的なものであり, 臨床上でどこまでを正常限界とし, どこからを潜在性心不全として対処するかを判断する上に鍵となる情報は乏しく, 甲状腺機能亢進症の心機能異常の治療上, 常に問題となるところである。

今回著者は, 甲状腺機能亢進症の2つの異なった病態——高心拍出量状態と高心拍不全——を明らかにすることを目的として, 第I報²¹⁾において, 循環血液量の経時的測定法, 急速容量負荷法の基本的検討を行なったが, 本報では第I報において詳述した方法, 成績に基づいて, 甲状腺機能亢進症の血行動態を急速容量負荷法により検討するとともに, これらの血行動態の成績と各種臨床検査所見を対比し, 高心拍出量状態と高心拍不全の鑑別を試みた。

対象および方法

対象は金沢大学第2内科に入院または通院中の患者のうち, 表1のごとき末梢甲状腺ホルモン T_4 $16.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ < で頻脈, 甲状腺腫, 発汗過多など明らかな臨床症状を呈する甲状腺機能亢進症例18例 (男8例, 女10例, 平均年令 38 ± 14 才), 第I報にて報告した正常対照例14例 (平均年令 41 ± 9 才), 心不全患者8例 (平均年令 53 ± 10 才) 総計40例である。

急速容量負荷前後の循環血液量の測定および急速容量負荷法は, 第I報にて報告した方法に従って施行し,

Clinical Studies on Acute Volume Overload. [II] Assessment of Cardiac Function in Patients with Hyperthyroidism by Acute Volume Overload. Jun-ichi Hirai, The Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

Table 1. Responses of hemodynamic variables to acute volume overload in patients with hyperthyroidism and the control group and patients with congestive heart failure. Summary of clinical data in patients with hyperthyroidism are shown.

Abbreviations; infusion volume = (ml), changes of circulating blood volume (CBV) = (%), HR = heart rate (beats/min), MBP = mean blood pressure (mmHg), CI = cardiac index (L/min/M²), MUZ = mittlere Umlaufzeit (circulating blood volume /cardiac output), SI = stroke index (ml/beat/M²), SWI = stroke work index (g-m/beat/M²), TPR = total peripheral resistance (dyne. sec. cm⁻⁵), measured CBV/predicted CBV = (%), duration of illness = duration of hyperthyroidism (y. m.), CTR = cardio-thoracic ratio (%), T₄I = plasma T₄I level (μg/dl), S. D. = standard deviation.

No.	age	sex	infusion volume	changes of CBV	HR		MBP		CI		MUZ		SI		SWI		TPR		measured CBV / predicted CBV		duration of illness	CTR	T ₄ I	
					bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.				
Group A																								
1.	34	F.	324	114	93	95	85	89	4.64	5.41	0.50	0.49	50	57	58	69	1468	1314	102	116	5 m.	47	9.6	
2.	52	M.	340	120	92	85	89	85	89	3.65	4.79	0.60	0.55	40	52	49	68	1838	1484	93	111	3 m.	43	8.5
3.	49	M.	372	115	91	84	91	96	4.96	5.46	0.56	0.59	55	65	68	85	1469	1478	117	134	7 m.	46	14.5	
4.	24	F.	320	120	92	99	95	101	4.41	5.44	0.42	0.41	48	55	67	81	1723	1484	82	99	7 m.	41	7.0	
5.	14	F.	314	116	92	105	91	102	4.64	5.87	0.58	0.54	51	56	63	78	1571	1389	119	139	1 y. 4 m.	41	12.2	
6.	26	M.	430	118	90	104	103	111	4.72	6.45	0.56	0.46	53	62	74	94	1829	1376	100	118	3 y.	45	8.1	
7.	34	M.	459	121	74	77	117	121	3.98	4.40	0.54	0.58	54	57	86	94	2350	2197	84	99	4 y.	44	8.5	
8.	53	M.	372	121	80	84	88	90	3.36	4.67	0.68	0.59	42	56	51	69	2100	1541	92	111	1 m.	44	10.2	
9.	15	M.	328	120	89	88	80	88	3.71	4.78	0.61	0.57	42	54	49	69	1725	1473	98	118	2 m.	43	17.8	
10.	39	M.	383	113	99	100	81	84	6.07	7.02	0.49	0.48	61	70	72	86	1066	956	124	139	4 m.	43	15.0	
mean		34	364	118	89	93	92	97	4.41	5.43	0.55	0.53	50	58	64	79	1714	1469	101	118	1.1 y.	44	11	
S.D.		±14	±49	±3	±7	±9	±11	±12	±0.79	±0.83	±0.07	±0.06	±7	±6	±12	±10	±356	±305	±15	±15	±1.3 y.	±2	±4	
Group B																								
1.	63	F.	285	110	77	86	101	113	4.72	4.80	0.60	0.65	61	56	84	86	1711	1882	131	144	8 y.	63	11.4	
2.	47	F.	353	108	117	118	74	83	6.15	5.55	0.48	0.57	53	47	54	53	962	1195	120	130	2 y.	51	17.8	
3.	46	F.	290	115	100	97	78	84	5.10	4.95	0.51	0.61	51	51	54	58	1230	1356	122	141	6 y.	51	9.8	
4.	31	F.	290	108	101	103	106	114	5.54	4.58	0.49	0.64	55	44	79	68	1523	1989	127	138	7 y.	56	20.6	
5.	28	M.	425	121	96	94	96	101	4.84	4.64	0.53	0.66	50	49	65	67	1587	1742	101	122	13 y.	52	8.6	
6.	34	F.	311	123	92	92	87	94	5.16	5.15	0.45	0.56	56	56	66	72	1348	1460	105	129	2 y.	46	12.6	
7.	50	F.	364	118	90	88	80	87	5.13	4.55	0.50	0.66	57	52	67	66	1247	1528	105	123	3 y.	61	18.6	
8.	42	F.	329	114	90	90	87	89	5.34	3.66	0.52	0.86	59	41	75	53	1301	1943	120	137	4 y.	55	20.0	
mean		43	331	115	95	96	89	96	5.22	4.73	0.51	0.65	55	50	68	65	1364	1637	116	133	5.6 y.	54	15	
S.D.		±11	±48	±6	±12	±10	±11	±12	±0.49	±0.55	±0.04	±0.09	±4	±5	±11	±11	±237	±294	±11	±8	±3.7 y.	±6	±5	

循環血液量の変化率(%), 心拍数(HR), 平均血圧(MBP), 心係数(CI), mittlere Umlaufzeit(MUZ)²²⁾, 1回心係数(SI), 1回心仕事量(SWI), 末梢血管抵抗(TPR), 実測循環血液量/予測循環血液量の百分率について, 第I報に記載した方法により検討した. 最後に, 入院時の臨床所見, 年齢, 症状発現よりの期間, 末梢甲状腺ホルモン値(T₄I), 胸部写真の心胸郭比について, 血行動態と併せて検討した.

成 績

急速容量負荷前後の血行動態を検討する場合, すでに第I報に示したように, 容量負荷後次第に調節機構が作動して心機能評価が複雑となる. そこで本報においては, 容量負荷前から負荷直後の血行動態の変化を中心に検討した.

表1は, 容量負荷前後の注入量, 循環血液量の変化率, HR, MBP, CI, MUZ, SI, SWI, TPR, 実測循環血液量/予測循環血液量の百分率を甲状腺機能亢進症の各症例ごとに呈示し, 正常対照群および心不全群については平均値±標準偏差で示している. また, 甲状腺機能亢進症例については, 発症よりの経過年数, 胸部写真の心胸郭比, 末梢甲状腺ホルモン値(T₄I)を各症例ごとに示している.

Fig.1は, 容量負荷前後のCIの変化を, 対照群と心不全群については平均値±標準偏差にて, 甲状腺機能亢進症例18例については症例ごとに示してある. すでに第I報に呈示したように, 対照群では $2.74 \pm 0.37 \text{ L/min/M}^2$ から $3.50 \pm 0.54 \text{ L/min/M}^2$ と28%の増加を示したのに対し, 心不全群では $1.70 \pm 0.29 \text{ L/min/M}^2$ から $1.89 \pm 0.34 \text{ L/min/M}^2$ と増加したが, 増加量, 増加率(11%)ともに対照群と比較すると有意($P < 0.001$)に小であった. 甲状腺機能亢進症例18例について検討すると, 負荷前においては $\text{CI} > 3.3 \text{ L/min/M}^2$ であり, 高心拍出量状態を示していたが, 負荷後CIが著明に増加する症例, 不変ないし減少する症例があり, その反応形式は一樣ではなかった. そこで, 対照群および心不全群の血行動態の反応形式に従い, 心不全群のCIの平均増加率(11%)を境にして, 甲状腺機能亢進症18例を2群に群別した.

Fig.2は, 容量負荷前後で, CIが11%以上増加した症例(A群, 平均年齢 34 ± 14 才)と, CIの増加が11%未満の症例または減少を示した症例(B群, 平均年齢 43 ± 11 才)について, 各症例および平均値±標準偏差の変化を示している. 両群の負荷前値についてみると, A群では $4.41 \pm 0.79 \text{ L/min/M}^2$, B群では 5.22

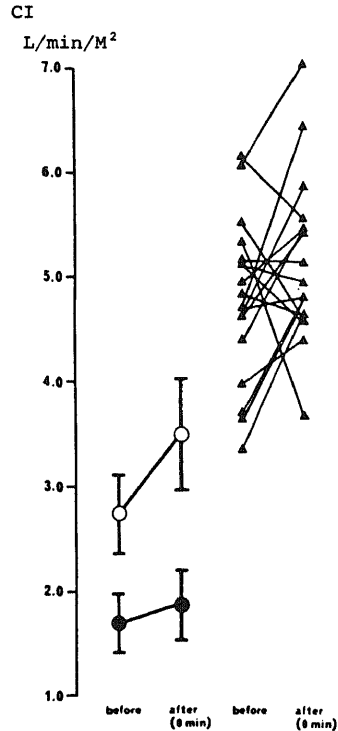


Fig. 1. Effect of acute volume overload on cardiac index (CI) in the control group (open circles) and in patients with congestive heart failure (closed circles) and hyperthyroidism (triangles). Vertical lines with cross bars at the ends show the standard deviation.

$\pm 0.49 \text{ L/min/M}^2$ であり, B群の方が高値を示し, 群間差は $P < 0.05$ にて有意であった. 容量負荷後 A群では全例著明な増加を示していたのに対し, B群では1例は極く僅かに増加を示すものの, その他の症例では不変ないし著明な低下を示していた. 負荷後の平均値±標準偏差は, A群では $5.43 \pm 0.83 \text{ L/min/M}^2$ に増加($P < 0.001$)を示し, B群では $4.73 \pm 0.55 \text{ L/min/M}^2$ に減少傾向を示した.

Fig.3は, 両群の負荷前後のSIについて示している. 負荷前においては, A群 $50 \pm 7 \text{ ml/beat/M}^2$, B群 $55 \pm 4 \text{ ml/beat/M}^2$ とB群の方がやや高値を示し, $P < 0.05$ にて有意であった. 負荷に対する反応をみると, A群では全例著明な増加を示し, B群では不変ないし減少を示しており, A群では $58 \pm 6 \text{ ml/beat/M}^2$ と有意($P < 0.001$)の増加, B群では $50 \pm 5 \text{ ml/beat/M}^2$ と有意($P < 0.05$)の減少を示した. この両群の変化量の差は $P < 0.001$ で有意であり, 負荷

後の血行動態は、CIと同様に両群で明らかに異なった反応を呈していた。

Fig. 4は、両群の容量負荷後の循環血液量の変化量を検討した結果を示す。容量負荷5分以後においても、負荷直後と比較してほぼ同様な変化率(115~118%)であり、また負荷後全経過を通じて、A、B両群の変化量には群間差は認められず、同等の容量負荷が加わったと考えられ、等負荷としての評価が可能である。

Fig. 5は、両群の容量負荷前後のHR、MBP、MUZの変化を平均値±標準偏差で表わしている。

HRについては、負荷前A群では 89 ± 7 beats/min、B群では 95 ± 12 beats/minであり、B群の方がやや高値を示したが、両群間に有意差は認められな

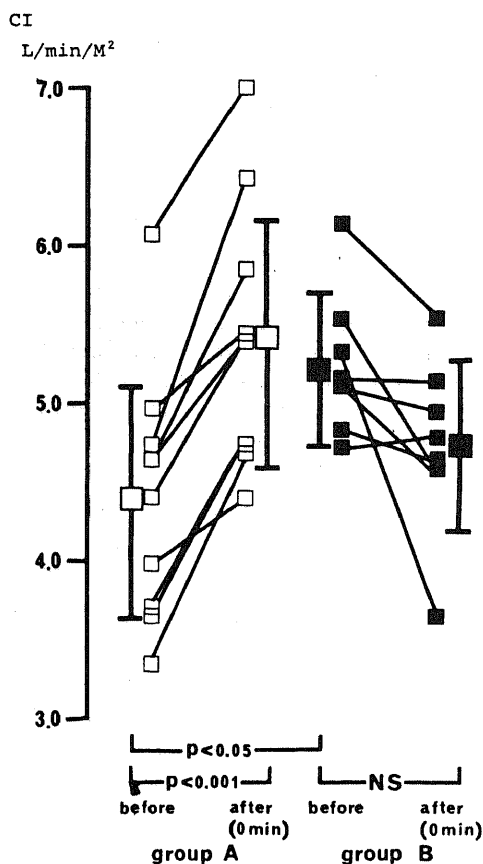


Fig. 2. Effect of acute volume overload on cardiac index (CI) in group A (open squares) and group B (closed squares) patients with hyperthyroidism. Vertical lines with cross bars at the ends show the standard deviation.

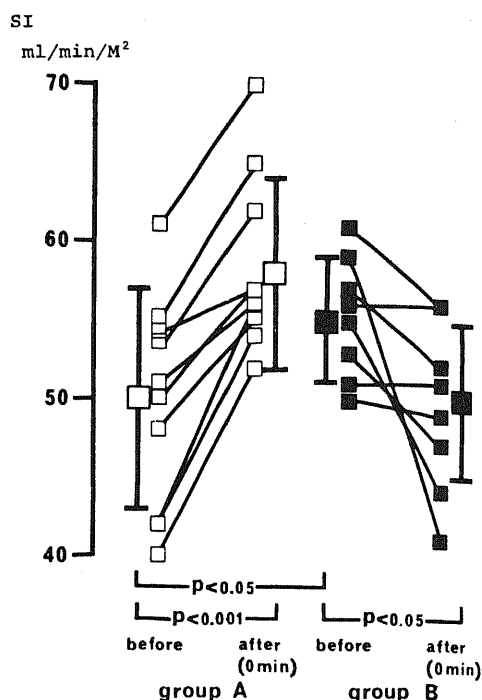


Fig. 3. Effect of acute volume overload on stroke index (SI) in group A (open squares) and group B (closed squares) patients with hyperthyroidism. Vertical lines with cross bars at the ends show the standard deviation.

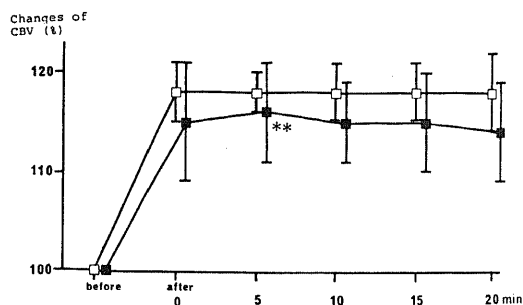


Fig. 4. Effect of acute volume overload on the % changes of circulating blood volume in group A (open squares) and group B (closed squares). Vertical lines with cross bars at the ends show the standard deviation. The asterisk indicates statistical difference between 0 time and at each following time period in the group. (* = p < 0.01)

かった。負荷後、A群では 93 ± 9 beats/min, B群では 96 ± 10 beats/min とやや増加傾向を示したが、両群とも有意な増加は認められなかった。

MBP については、負荷前A群では 92 ± 11 mmHg, B群では 89 ± 11 mmHg であり、両群間に有意な差異は認められなかった。負荷後、A, B両群の各症例において全例 MBPの増加を示しており、A群では 97 ± 12 mmHg, B群では 96 ± 12 mmHg と、ともに有意 ($P < 0.001$) な増加を示した。

MUZ については、負荷前A群では 0.55 ± 0.07 , B群では 0.51 ± 0.04 であり、群間差は認められなかった。負荷後A群は、 0.53 ± 0.06 とやや減少したが有意な変化を示さなかったのに対し、B群は全例増加し、 0.65 ± 0.09 と有意 ($P < 0.001$) な増加であり、両群の変化量の差は有意 ($P < 0.001$) に異なっていた。

このMUZを、循環血液量と心拍出量に展開して、循環血液量-心拍出量座標軸にて検討してみると、Fig.6に示すように負荷前においては、A,B両群ともほぼ $Y(L/min) = 0.0019X(ml)$ の直線上に位置し、差異は認められない。負荷後、A群では全例右上方への偏位を示していたのに対し、B群では右水平方向ないし右下方への偏位を示していた。平均値±標準誤差は、A群では (3665 ± 201 ml, 6.73 ± 0.45 L/min) から (4299 ± 217 ml, 8.27 ± 0.50 L/min) への偏位を示し、B群では (3813 ± 122 ml, 7.51 ± 0.29 L/min) から (4366 ± 143 ml, 6.78 ± 0.32 L/min)

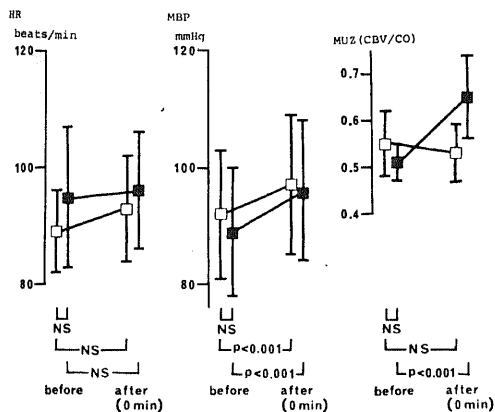


Fig. 5. Effects of acute volume overload on heart rate (HR), mean blood pressure (MBP) and mittlere Umlaufzeit (MUZ) in group A (open squares) and group B (closed squares) patients with hyperthyroidism are shown in figure 5. Vertical lines with cross bars at the ends show the standard deviation.

への偏位を示した。

更に第I報に準じ、循環血液量を実測循環血液量/予測循環血液量の百分率に、心拍出量を心係数に標準化して展開すると、Fig.7に示すように、A群は ($101 \pm 5\%$, 4.41 ± 0.25 L/min/M² 平均値±標準誤差) から ($118 \pm 5\%$, 5.43 ± 0.26 L/min/M²) と、急峻な勾配にて右上方への偏位を示したのに対し、B群は、A群の負荷後の位置付近、即ち ($116 \pm 4\%$, 5.22 ± 0.17 L/min/M²) から右下方へ ($133 \pm 3\%$, 4.73 ± 0.19 L/min/M²) への偏位を示した。A群の反応形式は対照群と比較すると、負荷前よりすで

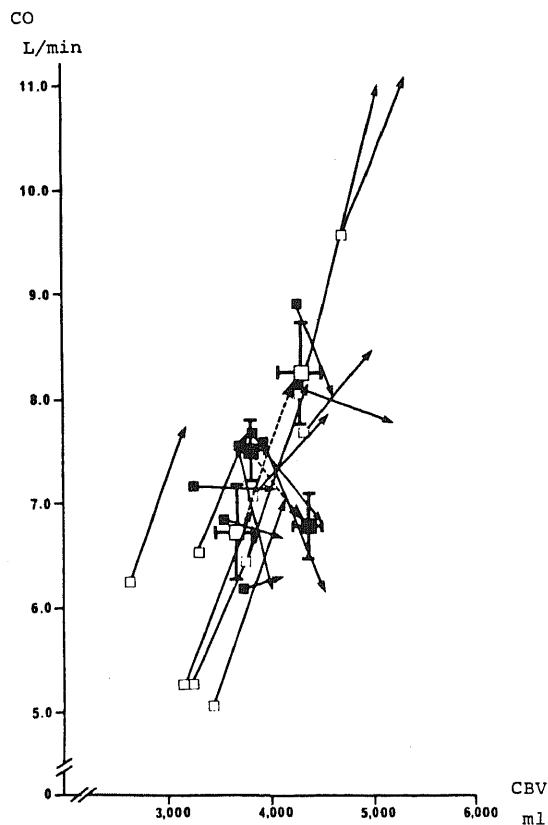


Fig. 6. Changes in cardiac output (CO) and circulating blood volume (CBV) following acute volume overload (A.V.O.). Open and closed squares show the values of group A and group B patients with hyperthyroidism, respectively. Arrows show the values of CO and CBV at 0 time after A.V.O.. Vertical and horizontal lines with cross bars at the ends show the standard error.

に上方に偏位しており、且つその勾配はより急峻であった。一方、B群の反応形式は、心不全の動きにも近似せず右下方への偏位を示し、全く特異的であった。

Fig. 8 は、A、B 両群の SWI、TPR の変化について示している。

SWI についてみると、負荷前 A 群では $64 \pm 12 \text{ g} \cdot \text{m} / \text{beat} / \text{M}^2$ 、B 群では $68 \pm 11 \text{ g} \cdot \text{m} / \text{beat} / \text{M}^2$ でありほぼ同値を示していた。負荷後、A 群では $79 \pm 10 \text{ g} \cdot \text{m} / \text{beat} / \text{M}^2$ と有意 ($P < 0.001$) な増加を、B 群では $65 \pm 11 \text{ g} \cdot \text{m} / \text{beat} / \text{M}^2$ と軽度の減少傾向を示しており、この両群の負荷前後の変化量の差は $P < 0.001$ で有意であった。

TPR については、負荷前 A 群では $1714 \pm 356 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、B 群では $1364 \pm 237 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ であり、A 群が $P < 0.05$ で有意に高値を示していた。負荷後、A 群では $1469 \pm 305 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ と有意 ($P < 0.01$) な減少を示したのに対し、B 群では $1637 \pm 294 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ と有意 ($P < 0.01$) な上昇を来し、この両群の負荷前後の変化量の差は $P < 0.001$ で有意であった。

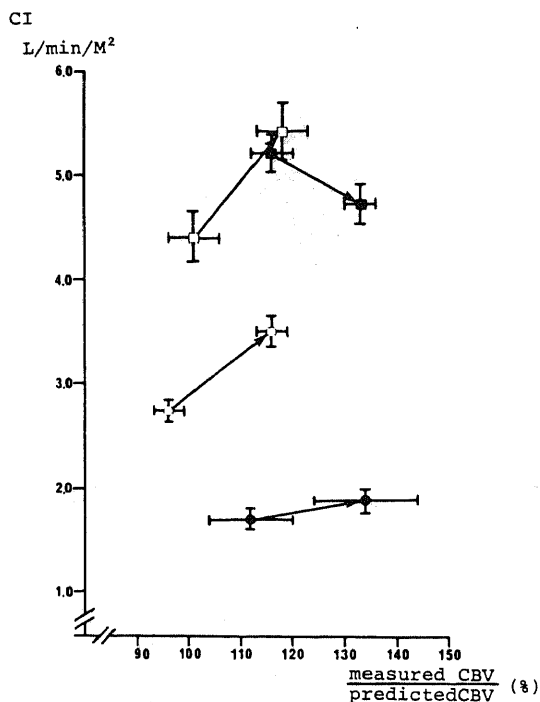


Fig. 7. Changes in cardiac index (CI) and measured CBV / predicted CBV. Details are the same as in the legend of figure 1 and 6.

以上、甲状腺機能亢進症 18 例に急速容量負荷試験を行なったところ、血行動態の反応形式の相違により大きく 2 群に分類できた。そこで、この両群に臨床的な特徴が見い出せるかどうかについて、Fig. 9 に示す如き項目について検討した。

入院時の年齢において、A 群 34 ± 14 才、B 群 43 ± 11 才と B 群の方がやや高令の傾向が認められたが、有意な差異ではなかった。胸部写真上心胸郭比を比較すると、A 群は全例 50 % 以下であり、平均 44 ± 2 % に対し、B 群は 8 例中 7 例が 50 % 以上であり、平均 54 ± 6 % と、B 群に有意 ($P < 0.001$) の心拡大が認められた。次に臨床症状 (甲状腺腫、動悸、発汗過多、体重減少など) が出現してから経過年数を見ると、A 群は 10 例中 8 例が 2 年以下であり、平均 1.1 ± 1.3 年に対し、B 群では 8 例とも 2 年以上であり、平均 5.6 ± 3.7 年と B 群の方が明らかに長い ($P < 0.001$) 経過を示した。入院時の末梢甲状腺ホルモン (T_4I) 値は、A 群 $11 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ 、B 群 $15 \pm 5 \mu\text{g/dl}$ と B 群の方がやや高値を示したが、有意差は認められなかった。発症よりの経過年数と入院時の T_4I 値の積を比較すると、

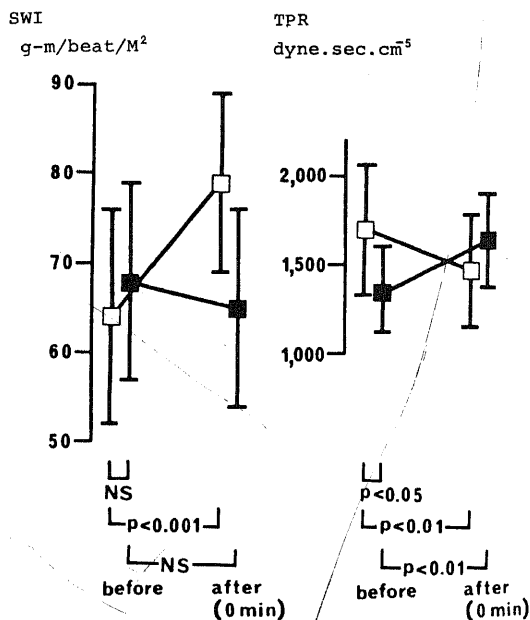


Fig. 8. Effect of acute volume overload on stroke work index (SWI) and total peripheral resistance (TPR) in group A (open squares) and group B (closed squares) patients with hyperthyroidism are shown. Vertical lines with cross bars at the ends show the standard deviation.

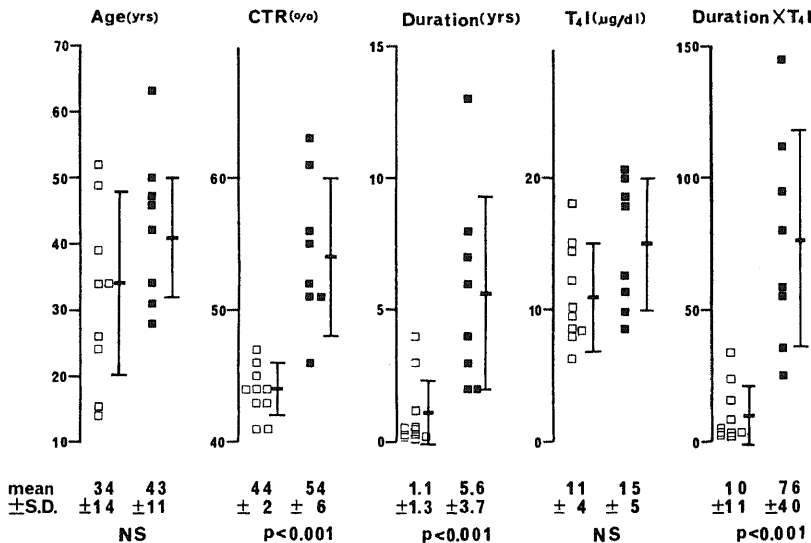


Fig. 9. Clinical findings and laboratory data for group A (open squares) and group B (closed squares) patients with hyperthyroidism are shown. Average values with S.D. are shown. P values indicate statistical differences between group A and group B patients with hyperthyroidism. CTR (%) = cardiothoracic ratio, Duration (yrs) = duration of hyperthyroidism, T₄I (μg/dl) = plasma T₄I level, NS = not significant.

A群 10 ± 11 years $\cdot \mu\text{g/dl}$ に対し, B群 76 ± 40 year $\cdot \mu\text{g/dl}$ とB群の方が有意 ($P < 0.001$) に高値を示した。

以上, 年齢, 末梢甲状腺ホルモン値には, 両群間に有意な差異は認められなかったが, B群はA群に比し, 症状出現よりの臨床経過が長く, また心拡大を認める症例が多数を占めていた。

考 察

第I報で示した如く, 急速容量負荷に対する血行動態は, 注入直後の動態に焦点を置くべきと思われ, 今回は注入前と直後の成績を中心に示した。甲状腺機能亢進症の安静時心拍出量を正常群, 心不全群のそれと対比すると, 当然のことながら甲状腺機能亢進症群は有意に高心拍出量状態を示していたが, 容量負荷前後の動態では, 正常対照群と類似の反応を示すもの, 即ち心拍量が著明に上昇する群 (A群) と心不全群より不良の反応, 即ち心不全群の心拍出量増加率 (11%) 未満を示すか, または逆に低下する群 (B群) の2群に大別された。この2群のSIの動態をみると, A群はすべて負荷後SIの増大を示すのに対し, B群は全例SIの不変ないし減少を示すという極めて対照的な2群に

分離された。

これらA,B群の注入後の循環血液量, 即ち容量負荷量では, A群 $118 \pm 3\%$, B群では $115 \pm 6\%$ であり, 若干B群の方が負荷量としては小であつたが統計学的には全く差がなく, 同一負荷が加わったものと考えて差し支えない。またA,B両群のHRをみると, 両群間に負荷前後とも有意差はなく, また各群における負荷前後のHRは有意な変動を示しておらず, chronotropicな相違はないものと思われる。また, MBPでもA,B両群間で負荷前後ともに有意差はなく, また負荷により両群とも有意 ($P < 0.001$) な上昇を示し, 両群間の後負荷にも差がないものと思われた。以上, A,B両群の後負荷の変化に差異が認められないことより, その症例の基礎心機能状態の上にほぼ同一の急速容量負荷が加わり, 両群の血行動態の変動は, 前負荷と心自体の予備能が反映された結果が主体をなしているものと考えられる^{23)~26)}。

第I報で詳述した如く, 容量負荷は前負荷の上昇を惹起し, 心予備能, 後負荷に変動がなければSI, CIの増大をきたすはずであり, 実際に著者の結果によると²⁷⁾, 正常者ではCIが増加することが認められている。Sanghvi²⁷⁾, Green²⁸⁾の報告では, 心不全群はSI, CIが

不変ないし減少を示し、著者の第I報においても、心不全群ではCIの著明な増加は認めておらず、今回の成績はA,B両群が高心拍出量症例である点を除けば、A群は心機能正常反応、B群は心不全的反応と考えられる血行動態である。

甲状腺機能亢進症の血行動態の特徴は前述の如く、高心拍出量状態⁵³⁸⁾と循環血液量の増大²³⁸⁾で代表されているが、高心拍出量を維持する合目的反応としては、後負荷の減少が大きく関与しているものとされ⁴⁵⁷⁾⁷⁸⁾²⁸⁹⁾、これが甲状腺機能亢進症で脈圧の増大する大きな原因とされている。更に、一次的^{11)~13)}、二次的^{67)79)10)13)~18)}のいずれにせよ、甲状腺ホルモンの過剰分泌に起因する心収縮力の増大が、高心拍出量状態に大きく関与していることは論を待たない。

このような血行動態の特徴の観点に立ってA,B両群の血行動態的反応を考察すると、A,B両群とも急速容量負荷に対して血圧、即ち後負荷の上昇は同一であり、また前述の如く、すでにある程度前負荷の上昇した状態²³³⁾³⁸⁾に、更に容量負荷を行なった事が考えられる。従って、SI,CIが上昇を示し得たA群においては、後負荷に打ち勝ってSI,ひいてはCIを上昇させる心予備能を有していたもの、即ち心機能良好群と考えられ²⁴⁾²⁵⁾²⁷⁾²⁸⁾、また、B群は後負荷の上昇に打ち勝つだけの心予備能はすでになく、SI,CIの増加をきたし得なかったもの、即ち潜在性心機能不良群³¹⁾と推定して矛盾はないものと思われる。実際Humerfelt¹⁾,Pietras¹⁶⁾により、甲状腺機能亢進症では肺動脈圧(収縮期)、左室拡張末期圧の上昇を来すことが示されている。しかし、著者はこれらの症例の臨床的な前負荷の指標(肺動脈圧、左房圧又は左室拡張末期圧等)を測定しておらず、その意味では推定の域を出ない。

そこで第I報に詳述したMUZ²¹⁾²²⁾についてみると、甲状腺機能亢進症は循環血液量の増大を認めるが、それ以上に心拍出量の増大が強い。ため負荷前においては、A群 0.55 ± 0.07 , B群 0.51 ± 0.44 と正常者(MUZ ≈ 0.9)より著明に低値を示している。負荷後では、A群は低下傾向を示すが推計学的に有意な変動を示さなかったのに対し、B群では負荷後全例増大し、推計学的にも有意であり、高心拍出量状態としては、循環血液量の増大に心拍出量の増大が追いついていかない状態を示唆した。また、これを循環血液量(x軸)、心拍出量(y軸)に展開すると、A群は負荷後全例右上方へ急峻な移動をするのに対し、B群は右方から右下方へ移動した。更にこの関係をより明瞭に把握するため、平均充満圧(前負荷)と相対的によく一致するとされている実測循環血液量/予測循環血液量の百分率³⁰⁾

(x軸)および心係数(y軸)に展開してみると、甲状腺機能亢進症群はA,B両群とも正常対照群より右上方に偏位し、心不全群が右下方に位置しているのと極めて対照的關係を示した。そのうち、A群は正常対照群の曲線勾配より軽度ではあるが急峻な勾配でもって右上方へ立ち上がるのに対し、B群は全く対照的に負荷前においてすでにA群の負荷後の位置に近似し、負荷により右下方へ移動する曲線を示した。

この臨床的に描記した心拍出量曲線から推定すると、甲状腺機能亢進症例はA,B両群とも正常対照群に比し前負荷(平均充満圧)は上昇しているが、中でもB群は負荷前においてすでに前負荷が強く加わっている状態であり、その上に容量負荷が加わったため、相対的に高い前負荷に心予備能が耐え得ず心拍出量の減少を来したものと考えられる。この場合、高心拍出量の心拍出量曲線の下行脚上を移動したのか³²⁾³³⁾、あるいは別の心拍出量、即ち高心拍出量心不全曲線上に移動したか²⁴⁾³¹⁾³⁴⁾の2者が考えられるが、現段階では結論出来ないと思われる。更に、正常群の曲線、即ち正常心拍出量曲線の上方に鋭く偏位しているA群は、あたかも実験的心拍出量曲線において β -stimulantを負荷した場合の心拍出量曲線の偏位的位置、勾配と極めて類似しており³⁴⁾、甲状腺機能亢進症では交感神経 β 受容体活性の亢進状態^{7)13)~18)}にあるという最近の報告を支持する傍証ではなからうか。また、A,B両群が対照的な相違を示したが、若し β 受容体亢進状態を証明しようとする場合、A,B両群のいずれを対象としたかにより当然結果が異なると考えられ、甲状腺機能亢進症の β 受容体亢進状態について必ずしも統一した諸家の見解が得られていないことも、著者の示した甲状腺機能亢進症の臨床的心拍出量曲線から理解されうものと思われる。

次に別の観点からTPR,CO,MBPの相互関係を考察すると、一般に心機能の良好な正常者では血圧の増大はほぼ心拍出量の増大におうとされており、不全心ではTPRの増大が血圧上昇機構の主因として働かざるを得ないことが示されている^{35)~37)}。今回の著者の成績から、A群ではTPRの減少はCIの増大を伴ない、B群ではTPRの増大はCIの不変もしくは減少を伴っており、この観点からもA群は心機能良好群、B群は潜在性心機能不良群として理解され得るし、また左室収縮力の1指標とされるSWI³⁷⁾が相対する反応を示しており、SI,CI,MUZ,TPRが両群で対照的な反応形態を呈したことに矛盾しない。以上の如く、急速容量負荷後の血行動態の変動結果から、A群は心予備能良好群、B群は心予備能不良群、即ち潜在性心不全群に

大別することができ、臨床所見においても A 群の心胸郭比は 50 % 以下であるのに対し、B 群の心胸郭比は 1 例を除きすべてが 50 % 以上であることも血行動態の成績の裏付けとなった。

従来の甲状腺機能亢進症の心機能を検討した報告では、非観血的な検査である心機図を用いて治療前後の systolic time intervals (PEP, ET, PEP / ET) と甲状腺ホルモン値を対比し^{38)~41)}、特に PEP が治療効果の判定に有用であると述べているにすぎず³⁸⁾⁴⁰⁾、病態の違いによる差異については区別していない。また、甲状腺機能亢進症に対する負荷試験としては Graettinger ら⁴²⁾の報告をみるにすぎず、この報告では高心拍出量状態から高心拍不全に進行すると、安静時では心拍出量は高値、1 回心拍出量は正常ないし増加を示している、運動負荷に対して心拍出量の増加は軽度であり、1 回心拍出量は不変ないし減少すると述べており、負荷様式は著者と全く異なるものの、反応形態が類似している点は注目に値する。

次に、心機能良好群の A 群と、潜在性心不全群の B 群について、負荷前の血行動態、臨床所見を検討すると、SI, CI, 実測循環血液量 / 予測循環血液量の百分率の平均値は 3 者とも潜在性心不全群ほど大きかったが、個々の症例では重なりあう症例が認められた。臨床所見では、入院時の年齢および末梢甲状腺ホルモン値は、やや B 群の方が A 群に比して高値を示す傾向にあったものの、群間差は認められなかった。これに対し、症状発現時からの経過年数では、B 群は全例 2 年以上の経過を有していたのに対し、A 群は 10 例中 8 例まで 2 年以下の症例であり、心機能低下群では明らかに長く甲状腺機能亢進状態にあった。

Sander ら⁴³⁾は、甲状腺機能亢進症例 462 人のうち 150 人になんらかの心異常を認め、死亡症例の剖検では、左室肥大、心筋細胞の浮腫および壊死性変化が観察されたと報告しており、また Simons ら²⁰⁾は、甲状腺ホルモンの長期投与ラットに実験的心筋肥大を作成しており、この結果からヒトの場合でも甲状腺ホルモンの異化物質が同様に心筋肥大を起こし、肥大型心筋症に進行するにいたると述べている。甲状腺ホルモンの直接作用^{11)~13)}、あるいはカテコラミン・交感神経を介して^{6)7)9)10)14)~18)}の positive inotropic, chronotropic 作用が、血行動態を hyperkinetic に導き⁵⁾⁸⁾、また過剰な甲状腺ホルモンが細胞内の酸化的リン酸化と ATP の生成の分離を来し、心の効率は減弱した状態となる。⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁴⁴⁾更に甲状腺ホルモンの過剰は、臨床的にも⁴²⁾⁴³⁾、実験的にも⁴⁴⁾⁴⁵⁾心筋のミトコンドリアの増大を起こし、心筋肥大、心筋の配列のみだれ

を起こすといわれている。これらの諸報告は、長く甲状腺機能亢進状態におかされていた症例程、潜在性心不全状態にあるという著者の臨床成績の 1 つの裏付けになると思われる。

以上の如く、著者は、甲状腺機能亢進症の心行動態の検討から、単なる安静時血行動態成績をもとに潜在性心不全を個々に鑑別することは困難であるが、急速容量負荷後の心拍出量、1 回心拍出量の動態を観察することにより、客観的に鑑別可能であることを示し、MUZ が高心拍出量状態の心機能評価にも極めて有用であることを示唆した。

結 語

甲状腺機能亢進症 18 例に急速容量負荷試験を施行し、以下の成績を得た。

1. 容量負荷の CI の変動様式から甲状腺機能亢進症患者を、負荷後 CI が著明に増大する A 群と、CI の増大率が I 報で示した心不全群の平均増大率 (11 %) 未満の B 群に分離し得た。

2. SI の負荷前後の変化は CI とほぼ同様であり、A 群では全例著明な増加を示し、B 群では不変ないし減少を示した。

3. 両群の負荷後の循環血液量の変化率には群間差は認められず、等価容量負荷であった。

4. 負荷前の HR には群間差は認められず、また負荷後やや上昇傾向を示すものの有意な変化ではなかった。

5. MBP は、負荷前にて両群で有意な差異を示さず、負荷後は両群とも有意 ($P < 0.001$) な増加を示した。

6. MUZ は負荷前において群間差を示さず、負荷後は A 群では不変であるのに対し、B 群では全例著明な増加を示し、この増加は $P < 0.001$ にて有意であった。

7. 実測循環血液量 / 予測循環血液量の百分率を x 軸に、心係数を y 軸にとり、両群の負荷前および直後の血行動態を表わすと、A 群は負荷後、右上方への急峻な偏位を示したのに対し、B 群は、負荷後の A 群の位置付近を起点として右下方への偏位を示した。これは、臨床的心拍出量曲線を表わしていると考えられ、A 群は心機能良好群、B 群は心機能不良群であることが示された。

8. SWI は A 群では負荷後著明な増加を、B 群では減少傾向を示し、また TPR は A 群では著明な低下を、B 群では上昇を来し、両群の反応様式は対照的であり、A 群は心機能良好群、B 群は潜在性心不全とみなされた。

9. 被検例の臨床所見のうち、年齢および末梢甲状腺

ホルモン値には群間差は認められないが、臨床症状の経過年数、心胸郭比の比較では、B群がA群に比し有意 ($P < 0.001$) に高値を示した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師竹田亮祐教授に心からの謝意を表します。また終始、御指導、御教示を頂いた金沢大学第二内科、元田憲講師に深く感謝致します。また多大な御協力を頂きました金沢大学第二内科第四研究室の各位に深く感謝致します。

さらに本研究の遂行に際し、御援助を頂いた川東正範先生に感謝致します。

文 献

- 1) Humerfelt, S., Muller, O. & Storstein, O. : The circulation in hyperthyroidism : A cardiac catheterization study before and after treatment. *Am. Heart J.*, **56**, 87-94(1958).
- 2) Abrahamsen, A. M., Haarstad, J. & Oulie, C. : Haemodynamic studies in thyrotoxicosis. Before and after treatment. *Acta Medica Scand.*, **174**, 463-467(1963).
- 3) Hsiao-chien Chang : The blood volume in hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.*, **10**, 475-486(1931).
- 4) Howitt, G. & Rowlands, D. J. : The heart in hyperthyroidism. *Am. Heart J.*, **73**, 282(1967).
- 5) DeGroot, W. J. & Leonard, J. J. : Hyperthyroidism as a high cardiac output state. *Am. Heart J.*, **79**, 265-275(1970).
- 6) 宮原光夫, 田村武雄, 藤瀬幸保, 道林勉, 中川欽也 : パセドウ病の循環器症状とその病態生理, *日本臨牀*, **29**, 21-26(1971).
- 7) 小橋泰之, 香取瞭, 石川欽司, 林健郎, 大谷昌平, 金政健, 山門徹, 田仕雅洋, 大里修一郎 : 甲状腺機能亢進症および低下症における心拍出量, *心臓*, **11**, 577-584(1979).
- 8) 木全心一, 高橋早苗, 野田英行, 中尾弘之, 広沢弘七郎 : 高拍出性心不全, 呼と循, **27**, 1283-1292(1979).
- 9) Harrison, T. S. : Adrenal medullary and thyroid relationships. *Physiol. Rev.*, **44**, 161-185(1964).
- 10) Breswter, W. R., Isaacs, J. P., Osgood, P. F. & King, T. L. : The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormones. *Circulation*, **13**, 1-20(1956).
- 11) Amidi, M., Leon, D. F., deGroot, W. J., Kroetz, F. W. & Leonard, J. J. : Effect of the thyroid state on myocardial contractility and ventricular ejection rate in man. *Circulation*, **38**, 229-239(1968).
- 12) Zaimis, E., Papadaki, L., Larbi, A. E., Kakari, S., Matthew, M. & Paradelis, A. : Cardiovascular effects of thyroxine. *Cardiovasc. Res.*, **3**, 118-133(1969).
- 13) Grossman, W., Robin, N. I., Johnson, L. W., Brooks, H. L., Selenkow, H. A. & Dexter, L. : The enhanced myocardial contractility of thyrotoxicosis : Role of the beta adrenergic receptor. *Ann. Int. Med.*, **74**, 869-874(1971).
- 14) Howitt, G., Rowlands, D. J., Leung, D. Y. T. & Logan, W. F. W. E. : Myocardial contractility, and the effects of beta-adrenergic blockade in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin. Sci.*, **34**, 485-495(1968).
- 15) Wiener, L., Stout, B. D. & Cox, J. W., : Influence of beta sympathetic blockade (Propranolol) on the hemodynamics of hyperthyroidism. *Am. J. Med.*, **46**, 227-233(1969).
- 16) Pietras, R. J., Real, M. A., Poticha, G. S., Bronsky, D. & Waldstein, S. S. : Cardiovascular response in hyperthyroidism : The influence of adrenergic-receptor blockade. *Arch. Intern. Med.*, **129**, 426-429(1972).
- 17) Funatsu, T. : Hemodynamics of hyperthyroidism. The effects of autonomic nervous blocking and anti-thyroid drug treatment. *Jpn. Heart J.*, **17**, 12-24(1976).
- 18) 宮原光夫, 阿部久雄, 加藤泰功, 小山内茂雄, 高田竹人 : 甲状腺機能亢進症における交感神経作動物質および β 遮断剤に対する心血管反応性. *心臓*, **8**, 1191-1200(1976).
- 19) Symons, C., Olsen, E. G. J. & Hawkey, C. M. : The production of cardiac hypertrophy by triiodothyroacetic acid. *J. Endocrinol.*, **65**, 341-346(1975).
- 20) Symons, C. : Thyroid heart disease. *Brit. Heart J.*, **41**, 257-262(1979).
- 21) 平井淳一 : 急速容量負荷に関する臨床的研究. 第I報. 急速容量負荷時の血行動態に関する基本的研究,

十全医誌投稿中。

- 22) Wollheim, E.: Different types of heart failure. *Acta. Cardiol.* **20**, 403 - 423(1965).
- 23) Ross, J. & Peterson, K. L.: On the assessment of cardiac inotropic state. *Circulation*, **47**, 435 - 438(1973).
- 24) Ross, J.: Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **18**, 255 - 264(1976).
- 25) Ross, J.: The concept of afterload mismatch and its implications in the clinical assessment of cardiac contractility. *Jpn. Circ. J.*, **40**, 865 - 875(1976).
- 26) Sonnenblick, E. H. & Strobeck, J. E.: Current concepts in cardiology: Derived indexes of ventricular and myocardial function. *N. Engl. J. Med.*, **28**, 978 - 982(1977).
- 27) Sanghvi, V. R., Khaja, F., Mark, A. L. & Parker, J. O.: Effects of blood volume expansion on left ventricular hemodynamics in man. *Circulation*, **46**, 780 - 787(1972).
- 28) Greene, H. L., Kelly, D. T., Taylor, D. R. & Pitt, B.: Hemodynamic effects of plasma volume expansion and prognostic implication in acute myocardial infarction. *Circulation*, **49**, 106 - 114(1974).
- 29) Theilen, E. O. & Wilson, W. R.: Hemodynamic effects of peripheral vasoconstriction in normal and thyrotoxic subjects. *J. Appl. Physiol.*, **22**, 207 - 210(1967).
- 30) Richardson, T. Q., Stallings, J. O. & Guyton, A. C.: Pressure-volume curves in live, intact dogs. *Am. J. Physiol.*, **201**, 471 - 474(1961).
- 31) Ilebekk, A. & Kill, F.: Cardiac performance: significance of the Frank-Starling mechanism at low inotropy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **38**, 407 - 413(1978).
- 32) MacGregor, D. C., Covell, J. A., Mahler, F., Dilliey, R. B. & Ross, J.: Relations between afterload, stroke volume, and descending limb of starling's curve. *Am. J. Physiol.*, **227**, 884 - 890(1974).
- 33) Russell, R. O., Rackley, C. E., Pombo, J., Hunt, D., Potanin, C. & Dodge, H. T.: Effects of increasing left ventricular filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *J. Clin. Invest.*, **49**, 1539 - 1550(1970).
- 34) Guyton, A. C.: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol. Rev.*, **35**, 123 - 129(1955).
- 35) 浜田希臣: 等尺性運動負荷による冠動脈硬化症患者左室予備能の評価。十全医会誌, **87**, 774 - 789(1978).
- 36) Zelis, R., Longhurst, J., Capone, R. J. & Lee, G.: Peripheral circulatory control mechanisms in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **32**, 481 - 490(1973).
- 37) Mason, D. T., Spann, J. F., Zelis, R. & Amsterdam, E. A.: Alterations of hemodynamics and myocardial mechanics in patients with congestive heart failure: Pathophysiologic mechanisms and assessment of cardiac function and ventricular contractility. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **12**, 507 - 557(1970).
- 38) Parisi, A. F., Hamilton, B. P., Thomas, C. N. & Mazzaferri, E. L.: The short cardiac pre-ejection period: An index to thyrotoxicosis. *Circulation*, **49**, 900 - 904(1974).
- 39) Hillis, W. S., Bremner, W. F., Lawrie, T. D. V. & Thomson, J. A.: Systolic time intervals in thyroid disease. *Clin. Endocrinol.*, **4**, 617 - 624(1975).
- 40) Chakravarty, J., Guansing, A. R., Chakravarty, S. & Hughes, C. V.: Systolic time intervals (STI) as indicators of myocardial thyroid hormone effect: A correlative study in hypothyroid and hyperthyroid patients. *Acta Endocrinol.*, **87**, 507 - 515(1978).
- 41) Burckhardt, D., Staub, J. J., Kraenzlin, M., Raeder, E., Engel, U. & Cloppenburger, P.: The systolic time intervals in thyroid dysfunction. *Am. Heart J.*, **95**, 187 - 196(1978).
- 42) Graettinger, J. S., Muenster, J. J., Selverstone, L. A. & Campbell, J. A.: A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure. *J. Clin. Invest.*, **38**, 1316 - 1327(1959).
- 43) Sandler, G. & Wilson, G. M.: The nature and prognosis of heart disease in thyrotoxicosis: A

review of 150 patients treated with¹³¹I.
Q. J. Med., New Series, 28, 347-369(1959).

44) Degroot, L. J. : Thyroid and the heart. Mayo
Clin. Proc., 47, 864-871(1972).

45) Bernal, J. & Refetoff, S. : The action of
thyroid hormone. Clin. Endocrinol., 6, 227 -
249(1977).

Clinical Studies on Acute Volume Overload (II) Assessment of Cardiac Function in Patients with Hyperthyroidism by Acute Volume Overload. Jun-ichi Hirai, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. J. Jusen. Med. Soc., 89, 237-249 (1980).

Abstract (II) Hyperthyroidism has been of interest as a cardiovascular disorder and commonly classified under the hyperkinetic circulatory state or high output heart failure.

The present study was designed to assess cardiac function by acute volume overload (A.V.O.) in patients with hyperthyroidism. In 18 patients with hyperthyroidism, low molecular weight dextran L (100 ml/L. of predicted circulating blood volume) was infused intravenously in 6 minutes.

The results are as follows:

- I) Hemodynamic effects of A.V.O. in patients with hyperthyroidism.
 - 1) After A.V.O. (0 min.), CI increased sharply in 10 cases (group A) and CI increased slightly (less than 11% = mean % changes of congestive heart failure) or did not change or decrease in 8 cases (group B).
 - 2) SI increased sharply in group A and did not change or decrease in group B.
 - 3) There were no significant differences in circulating blood volume (CBV) between the two groups.
 - 4) There were no significant differences in HR before A.V.O. and HR did not change significantly in the two groups after A.V.O..
 - 5) There were no significant differences in MBP before A.V.O. and MBP increased in all cases after A.V.O.. There were no significant differences in MBP between the two groups.
 - 6) There were no significant differences in MUZ between the two groups before A.V.O.. After A.V.O., MUZ did not change in group A and increased significantly in group B.
 - 7) SWI increased significantly in group A and decreased slightly in groups B. TPR decreased significantly in group A and increased sharply in group B.
 - 8) By plotting CI against $\frac{\text{measured CBV}}{\text{predicted CBV}}$ (%) before and after A.V.O. (0 min.), the values of group A moved upward sharply and to the right, while the values of group B before A.V.O. were located near to the values of group A after A.V.O. and the values of group B moved downward and to the right.
- II) Clinical findings and laboratory data of the patients with hyperthyroidism.
 - 1) The frequency of cardiomegaly, duration of illness and plasma T4I level \times duration of illness were all greater in group B than in group A.
 - 2) There were no significant differences between the two groups in age and plasma T4I level.

The impaired cardiac function in patients with hyperthyroidism was mostly influenced by the duration of illness. From these results, when we discuss the hemodynamics of hyperthyroidism, we should consider the duration of illness and differentiate hyperkinetic circulatory state from high output heart failure.